

(19) **KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE****KOREAN PATENT ABSTRACTS**

(11)Publication number: **1020050046350**
A
 (43)Date of publication of application:
18.05.2005

(21)Application number: **1020030080597**
 (22)Date of filing: **14.11.2003**
 (30)Priority: ..

(71)Applicant: **FDL, INC.**
 (72)Inventor: **CHI, SANG CHEOL
 KAM, SUNG HOON
 LEE, KYU HYUN
 PARK, EUN SEOK**

(51)Int. Cl. **A61K 9/70**

(54) TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEM CONTAINING FENTANYL AS EFFECTIVE COMPONENT HAVING SIMPLE PROCESS**(57) Abstract:**

PURPOSE: A transdermal drug delivery system of pentanyl having skin permeating velocity of equal level with existing transdermal drug delivery system of pentanyl, maintaining effective blood concentrate of fentanyl for three days and having low stimulus at skin is provided. CONSTITUTION: The matrix type of transdermal drug delivery system of pentanyl comprises (A) drug-protecting layer, (B) fentanyl-containing fixing layer comprising acrylate copolymer, (C) parting layer. The acrylate copolymer is copolymer of main monomer selected from 4-17 carbon numbers of alkyl acrylate or alkyl methacrylate, co-monomer selected from group vinyl acetate, methyl acrylate, methyl methacrylate, ethyl methacrylate, acrylonitrile and t-octyl acrylamide or the main monomer, the co-monomer and functional group-contained monomer selected from hydroxyl group, epoxy group, amine group or argano-silane group.



copyright KIPO 2006

Legal Status

Date of request for an examination (20031114)

Notification date of refusal decision ()
Final disposal of an application (registration)
Date of final disposal of an application (20060201)
Patent registration number (1005631940000)
Date of registration (20060315)
Number of opposition against the grant of a patent ()
Date of opposition against the grant of a patent ()
Number of trial against decision to refuse ()
Date of requesting trial against decision to refuse ()
Date of extinction of right ()

(19)대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(51). Int. Cl. <i>A61K 9/70</i> (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2006년03월21일 10-0563194 2006년03월15일
----------------------------------------------	-------------------------------------	------------------------------------------

(21) 출원번호 (22) 출원일자	10-2003-0080597 2003년11월14일	(65) 공개번호 (43) 공개일자	10-2005-0046350 2005년05월18일
------------------------	--------------------------------	------------------------	--------------------------------

(73) 특허권자 (주) 에프디엘
경기 수원시 장안구 천천동 300 성균관대학교 산학연합동본부 창업보육센터 51104A호

(72) 발명자 감성훈
서울특별시마포구연남동569-22

지상철
경기도수원시팔달구영통동956-2청명마을대우아파트306-1601

박은석
경기도수원시장안구정자동918SK한화아파트626-1603

이규현
인천광역시남동구간석4동89327/1현대아파트101-503

(74) 대리인 특허법인다래

심사관 : 이선화

(54) 펜타닐을 유효성분으로 함유하는 경피투여제제

요약

본 발명은 펜타닐의 매트릭스형 경피투여제제를 제공한다.

본 발명의 경피투여제제는 A) 약물 보호층, B) 아크릴레이트계 코폴리머로 이루어진 펜타닐 함유 점착층 및 C) 바리층으로 이루어진다.

본 발명의 경피투여제제는 아크릴레이트계 코폴리머로 이루어진 펜타닐 함유 점착층에서, 감압성 점착제로 사용되는 아크릴레이트계 코폴리머가 주모노머와 코모노머의 공중합체 또는 주모노머, 코모노머 및 관능기 함유 모노머의 공중합체이며, 각각의 모노머에 대하여 주모노머는 2-에틸헥실 아크릴레이트, 코모노머는 구체적으로 비닐 아세테이트, 메틸 아크릴레이트, t-옥틸 아크릴아미드로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 모노머, 그리고 관능기 함유 모노머는 구체적으로 2-히드록시에틸 아크릴레이트 및 글리시딜 메타아크릴레이트로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 모노머이며, 점착층 중의 펜타닐의 함량은 2.0 ~ 6.0 중량%이다.

본 발명의 경피투여제제는 기존의 펜타닐 경피투여제제와 동등한 수준의 피부투과속도를 나타내어 3일간 펜타닐의 유효 혈중농도를 지속시키면서도, 장기간 사용시 피부 자극성이 현저히 낮고, 제조 방법에 있어서 그 공정이 매우 간편한 효과를 나타낸다.

대표도

도 1

명세서

도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명의 펜타닐의 매트릭스형 경피투여제제의 구조를 나타낸 도이다.

A: 약물 보호층

B: 약물 함유 점착층

C: 바리층

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 펜타닐을 유효성분으로 함유하는 매트릭스형 경피투여제제에 관한 것이다.

펜타닐(fentanyl, N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidiny] propanamide)은 모르핀보다 50~100배의 강력한 마취 및 진통효과를 나타내는 합성마약으로, 말기 암환자를 비롯하여 수술 후 환자의 고통을 완화시키는 목적으로 사용된다.

그러나 펜타닐은 체내 반감기가 짧기 때문에 효과의 지속성이 떨어지는 단점이 있다. 펜타닐의 근육내 투여 후 최대진통효과는 1시간 이내에 일어나며, 모르핀보다 지속시간이 더 짧은 것으로 알려져 있다.

따라서 펜타닐 주사제를 사용할 경우, 지속적인 진통효과를 위해서는 빈번한 간격으로 투여해야 하기 때문에 환자에게 부담을 주게 된다. 또한 다량으로 펜타닐을 투여하게 됨에 따라 펜타닐에 대한 내성 및 신체 의존성의 유발을 증가시킬 수 있다.

상기 문제점을 해결하기 위해, 주사제에 비해 혈중농도를 일정하게 유지시키고 부작용을 경감시킬 수 있는 펜타닐의 경피투여제제에 대한 연구가 진행된 바 있다.

기존에 알려진 펜타닐의 경피투여제제에 관련된 공지 기술은 다음과 같다.

WO 89/10108호 및 대한민국 등록특허 1995-0001968호는 지지층, 펜타닐, PGML 및 내이온성 감압점착성 중합체로 구성된 펜타닐의 경피 투여용 적층 혼성체를 개시하고 있다. 상기 혼성체는 펜타닐에 대한 용해도가 낮은 감압점착제의 사용으로 인해 사용 1일 이내에 펜타닐을 빠르게 경피투여할 수 있으나, 장기간의 진통효과는 나타내지 못하므로 투여횟수가 빈번해지는 문제가 있다.

미국등록특허 4588580호는 이미 상용화된 저장고형 펜타닐 경피흡수제제에 관하여, 펜타닐 투여를 위한 시스템을 개시하고 있다. 상기 특허에 나타난 펜타닐 경피흡수장치는 지지층, 약물 및 피부투과촉진제로서 에탄올을 함유한 젤의 저장고층, 방출속도 조절막층, 점착층 및 바리층으로 이루어져 있어, 약물의 방출속도를 손쉽게 제어하고 피부투과를 촉진할

수 있는 장점이 있으나, 피부부과촉진제로 사용되는 에탄올로 인한 자극성 때문에 3일 정도의 장기간 사용시에는 피부 자극 등 부작용을 나타낼 수 있다. 또한 상기 제제는 여러 층으로 구성되어 있으므로, 상당히 복잡한 제조 공정을 필요로 한다.

대한민국 공개특허 1999-0028787호는 펜타닐 또는 그 염, 점착제 및 아세트산 나트륨으로 구성된 펜타닐 함유 경피 투여 테이프 제제를 개시하고 있다. 상기 제제는 점착제에 아세트산나트륨을 첨가하여 피부투과성이 매우 양호하고 피부자극성이 낮으며 경시적으로 안정한 반면, 수분 및 공기투과도가 낮은 고무계 감압성 점착제인 폴리이소부틸렌 및 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 공중합체를 사용하여 장기간 피부에 적용할 경우 따에 의해 피부로부터 쉽게 박리될 수 있으며, 제조방법 또한 복잡하다.

미국등록특허 4906463호는 펜타닐, 지방산 등의 피부투과촉진제 및 비수용성 고분자 혼합제로 구성된 경피/경점막 투여용 약제학적 조성물을 개시하고 있다. 상기 조성물은 약물 방출성 및 탄성이 우수하여 피부에 대한 부작용을 향상시켰으나, 피부투과촉진제로 인한 피부자극의 문제가 여전히 남아있다.

대한민국 공개특허 2001-0036685호, 2002-0038808호는 펜타닐의 매트릭스형 경피투여제로, 펜타닐의 용해도가 각각 다른 점착성 중합체로 이루어진 매트릭스 층을 인접하여 제조함을 특징으로 하고 있다. 상기 제제는 투여 초기에는 펜타닐에 대한 용해도가 낮은 점착성 중합체로부터 일정량의 펜타닐이 빨리 방출되어 체내 유효혈중농도 도달시간을 줄임으로써 진통효과의 발현시간을 앞당길 수 있으며, 일정시간 후에는 펜타닐의 용해도가 높은 점착성 중합체로부터 유효혈중농도를 유지할 수 있을 만큼 약물이 방출되어 장기간 진통효과를 유지할 수 있다. 상기 제제는 투여 초기와 후기에 각각 다른 매트릭스층으로부터 펜타닐이 방출되므로, 진통효과의 발현시간을 앞당기는 한편 장기간 진통효과를 유지할 수 있다. 그러나 상기 제제를 제조하기 위해서는 두 종류의 약물 함유 점착용액을 별도로 제조하여 한 종류의 약물 함유 점착용액은 지지층 위에, 나머지 한 종류의 약물 함유 점착용액은 박리층 위에 도포 건조한 후, 이 두 약물 함유 점착층이 서로 마주 보도록 하여 서로 겹치지 않고 인접하게끔 정밀히 라미네이트해야 한다. 이어 인접한 각각의 약물 함유 점착층이 일정한 면적 비율이 되도록 정확히 절단하여야 상기 제제를 제조할 수 있으므로, 제조공정도 복잡할 뿐만 아니라 공정에서 발생하는 펜타닐의 손실율도 키지게 된다.

대한민국 공개특허 2003-0021418호에서도 펜타닐의 매트릭스형 경피투여제를 개시하고 있으나, 이 역시 비등점이 낮은 두과촉진제를 매트릭스층에 첨가하므로, 피부자극이 증가할 수 있는 문제점이 있다.

일반적인 매트릭스형 경피투여제에 사용하는 감압성 점착제(pressure sensitive adhesive, PSA)는 아크릴레이트계, 실리콘계 또는 고무계 폴리머 등이 있다.

본 발명자들은 펜타닐 경피투여제에 감압성 점착제로 주모노머와 코모노머의 공중합체 또는 주모노머, 코모노머 및 관능기 함유 모노머의 공중합체인 아크릴레이트계 폴리머를 사용함으로써, 기존의 펜타닐 경피투여제와 동등한 수준의 피부투과속도를 나타내어 3일간 펜타닐의 유효혈중농도를 지속시키면서도, 장기간 사용시 피부 자극성이 현저히 낮고, 제조방법에 있어서 그 공정이 매우 간편함을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명은 기존의 펜타닐 경피투여제와 동등한 수준의 피부투과속도를 나타내어 3일간 펜타닐의 유효혈중농도를 지속시키면서도, 장기간 사용시 피부 자극성이 현저히 낮고, 제조방법에 있어서 그 공정이 매우 간편한 펜타닐의 매트릭스형 경피투여제체를 제공한다.

발명의 구성 및 작용

본 발명은 펜타닐을 유효성분으로 함유하는 매트릭스형 경피투여제체를 제공한다.

본 발명의 경피투여제체는 도 1에 나타난 바와 같이 A) 약물 보호층(backing layer), B) 아크릴레이트계 코폴리머로 이루어진 펜타닐 함유 점착층(drug-in-adhesive layer) 및 C) 박리층(release liner)으로 이루어진다.

본 발명의 경피투여제체의 약물 보호층은 피부에 부착 또는 보관하는 동안 제체로부터 펜타닐이 손실되는 것을 방지한다.

약물보호층은 종래의 패취 체계에서 이용되고 있는 약물보호용 필름 중 어느 것을 사용하여도 무방하며, 구체적으로는 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리우레탄, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 알루미늄처리된 폴리에틸렌 등의 단층 필름 또는 다층의 라미네이트 필름 등을 사용할 수 있다.

본 발명의 경피투여제제의 약물 함유 점착층에서 감압성 점착제(pressure sensitive adhesive, PSA)로 사용되는 아크릴레이트계 코폴리머는 주모노머(primary monomers)와 코모노머(변형 모노머, modifying monomers)의 공중합체이거나, 또는 주모노머, 코모노머 및 관능기 함유 모노머(monomers with functional group)의 공중합체이다.

본 발명의 경피투여제제에 사용되는 감압성 점착제인 아크릴레이트계 코폴리머를 구성하는 주모노머는 탄소수 4~17개인 알킬 아크릴레이트(alkyl acrylate) 또는 알킬 메타아크릴레이트(alkyl methacrylate) 중 선택된 한 종류 이상의 모노머이다.

본 발명의 경피투여제제에 사용되는 감압성 점착제인 아크릴레이트계 코폴리머를 구성하는 주모노머는 구체적으로 2-에틸헥실 아크릴레이트(2-ethylhexyl acrylate, 2-EHA), 부틸 아크릴레이트(butyl acrylate, BA), 에틸 아크릴레이트(ethyl acrylate, EA) 및 이소옥틸 아크릴레이트(iso-octyl acrylate, iso-OA)로 구성되는 군으로부터 선택된 한 종류 이상의 모노머가 될 수 있다.

본 발명의 경피투여제제에 사용되는 감압성 점착제인 아크릴레이트계 코폴리머를 구성하는 주모노머는 일반적으로 약 -50 ~ -70°C의 T_g 값을 가지며, 상당히 끈적거리며(tacky) 부드러운(soft) 특징을 지니고 있어 점착제에 점착력(tack)과 유연성(flexibility)을 부여하는 역할을 한다.

본 발명의 경피투여제제에 사용되는 감압성 점착제인 아크릴레이트계 코폴리머를 구성하는 코모노머는 비닐 아세테이트(vinyl acetate, VAc), 메틸 아크릴레이트(methyl acrylate, MA), 메틸 메타아크릴레이트(methyl methacrylate, MMA), 에틸 메타아크릴레이트(ethyl methacrylate, EMA), 아크릴로니트릴(acrylonitrile, AN) 및 t-옥틸 아크릴아미드(t-octyl acrylamide, t-OA)로 구성되는 군으로부터 선택된 한 종류 이상의 모노머가 될 수 있다.

본 발명의 경피투여제제에 사용되는 감압성 점착제인 아크릴레이트계 코폴리머를 구성하는 코모노머는 높은 T_g 값을 가지며 강도(hardness)를 부여하는 특징이 있어, 주모노머와 공중합되어 점착제의 응집력(cohesion)과 점착력의 균형을 조절한다.

본 발명의 경피투여제제에 사용되는 감압성 점착제인 아크릴레이트계 코폴리머를 구성하는 관능기 함유 모노머는 히드록실기(hydroxyl group), 에폭시기(epoxy group), 아민기(amine group), 또는 유기 실란기(organo-silane group)를 함유하는 모노머 중 선택된 한 종류 이상의 모노머가 될 수 있다.

본 발명의 경피투여제제에 사용되는 감압성 점착제인 아크릴레이트계 코폴리머를 구성하는 관능기 함유 모노머는 구체적으로 2-히드록시에틸 아크릴레이트(2-hydroxyethyl acrylate, 2-HEA) 및 2-히드록시프로필 아크릴레이트(2-hydroxypropyl acrylate, 2-HPA)와 같은 히드록실기 함유 모노머, 글리시딜 아크릴레이트(glycidyl acrylate, GA) 및 글리시딜 메타아크릴레이트(glycidyl methacrylate, GMA)와 같은 에폭시기 함유 모노머, 아크릴아미드(acrylamide, AM)와 같은 아민기 함유 모노머, 그리고 3-메타아크릴옥시프로필 트리메톡실실란(3-methacryloxypropyl trimethoxysilane)과 같은 유기 실란기 함유 모노머로 구성되는 군으로부터 선택된 한 종류 이상의 모노머가 될 수 있다.

본 발명의 경피투여제제에 사용되는 감압성 점착제인 아크릴레이트계 코폴리머를 구성하는 관능기 함유 모노머(monomers with functional group)는 아크릴레이트 코폴리머의 가교(crosslinking)를 형성하기 위해 사용된다.

본 발명의 경피투여제제에 사용되는 감압성 점착제인 아크릴레이트계 코폴리머를 구성하는 관능기 함유 모노머가 아크릴릭산(acrylic acid, AA) 및 메타아크릴릭산(methacrylic acid, MAA)과 같은 카복실기(carboxyl group) 함유 모노머인 경우, 펜타닐과 아크릴레이트 코폴리머 사이에 강한 상호작용(interaction)이 발생되어 점착제로부터 펜타닐이 방출되지 않게 되므로 본 발명이 이루고자 하는 목적에 적합하지 않다.

본 발명의 경피투여제제의 약물 함유 점착층이 함유하는 펜타닐의 함량은 2.0 ~ 6.0 중량%인 것이 바람직하며, 상기와 같은 함량은 3일, 즉 72시간 동안 치료학적으로 유효한 양의 펜타닐을 전달한다.

펜타닐의 함량이 2.0 중량% 미만일 경우에는 72시간에 걸쳐 진통작용을 나타낼 정도의 충분한 유효혈중농도에 도달하기 어려우며, 반면 펜타닐의 함량이 약 6.0 중량%를 초과할 경우에는 진통유효혈중농도를 초과하여 호흡부전과 같은 부작용의 발생빈도가 증가할 수 있다.

본 발명의 바람직한 실시예에서, 약물 함유 점착층의 감압성 점착제로 사용되는 아크릴레이트계 코폴리머는 주모노머와 코모노머의 공중합체 또는 주모노머, 코모노머 및 관능기 함유 모노머의 공중합체이며, 각각의 모노머에 대하여, 주모노머는 2-에틸헥실 아크릴레이트, 코모노머는 구체적으로 비닐 아세테이트, 메틸 아크릴레이트, t-옥틸 아크릴아미드로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 모노머, 그리고 관능기 함유 모노머는 구체적으로 2-히드록시에틸 아크릴레이트 및 글리시딜 메타아크릴레이트로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 모노머가 될 수 있으며, 점착층 중의 펜타닐의 함량은 2.0 ~ 6.0 중량%이다.

본 발명의 펜타닐 경피투여제제의 바리층은 약물 함유 점착층의 점착력을 유지시키는 역할을 하며, 제제를 피부에 적용시킬 때 약물 함유 점착층으로부터 박리시키는 층이다.

본 발명의 펜타닐 경피투여제제에서 바리층은 종래의 패취 제제에서 이용되고 있는 폴루오로 폴리머 또는 실리콘 코팅된 필름 또는 종이 바리지를 사용할 수 있고, 필름의 소재는 구체적으로 알루미늄, 셀룰로오스, 폴리에스테르, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌 등이 사용가능하며 필요에 따라 이들 필름을 적층하여도 좋다.

상기와 같이 제조된 본 발명의 펜타닐 경피투여제제는 펜타닐에 의한 호흡부전 등의 부작용 발생빈도를 줄이면서, 진통 효과를 나타낼 수 있는 유효혈중농도를 3일간 지속적으로 유지할 수 있게 한다. 실제로 본 발명의 경피투여제제는 시간 중인 기존의 저장고형 펜타닐 경피투여제제인 듀로제스 패취와 동등한 수준의 피부투과속도를 나타낸다.

본 발명의 경피투여제제는 많은 약물과 첨가제에 대한 적합성(compatibility) 및 생체적합성(biocompatibility)이 우수하고, 산화(oxidation)에 대한 저항성을 나타낸다.

또한 본 발명의 경피투여제제는 그 자체로 우수한 점착력을 나타내기 때문에 별도의 점착부여제를 부가할 필요가 없으며, 피부투과촉진제를 포함하고 있지 않아 이를 함유하는 기존의 펜타닐 경피흡수제의 피부 자극문제를 해결한다.

따라서 본 발명의 경피투여제제는 펜타닐의 경피 투여를 위한 매트릭스형 경피투여제제로서 유용하게 사용될 수 있다.

본 발명의 매트릭스형 펜타닐 경피투여제제를 제조하는 방법은 1) 약물과 점착용액의 혼합공정, 2) 바리지 위에 약물-점착용액의 혼합액을 도포 건조하는 공정, 3) 지지체와 라미네이트하는 공정 및 커팅공정으로 구성된다.

제 1) 공정에서는 펜타닐 2.0 ~ 6.0 중량% 및 상기 아크릴레이트계 코폴리머로 된 감압성 점착용액을 혼합하여 균질하게 섞이도록 교반한다.

제 2) 공정에서는 바리층 위에 일정한 두께로 제 1) 공정에서 제조한 펜타닐 및 감압성 점착용액의 혼합액을 코팅하여 건조시킨다.

제 3) 공정에서는 약물보호층으로 라미네이트하고 커팅하여, 매트릭스형 경피투여제제를 제조한다.

본 발명의 펜타닐 경피투여제제 제조방법은 기존의 경피투여제제 제조방법에 비해 그 공정이 매우 간단하므로, 복잡한 공정에서 발생할 수 있는 단계별 펜타닐의 손실율을 감소시킬 수 있다.

또한 본 발명의 펜타닐의 매트릭스형 경피투여제제는 두께가 매우 얇고 유연하므로, 피부 굴곡에 따른 적용성이 뛰어나며 우수한 착용감을 제공한다. 듀로제스 패취와 같은 기존 제품의 경우 그 두께가 두꺼워 착용감이 불량한 반면, 본 발명의 매트릭스형 펜타닐 경피투여제제는 그 두께가 얇고 유연하여 착용감이 우수하다.

이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[실시예] 본 발명의 펜타닐 경피투여제제의 제조

본 발명의 펜타닐 경피투여제제를 다음과 같이 제조하였다.

1) 실시예 - 1

본 발명의 펜타닐 경피투여제제를 제조하기 위해, 점착제로 아크릴레이트 폴리머 용액인 시판품 듀로텍 87-4098 (National Starch & Chemical Ltd.)을 준비하였다. 듀로텍 87-4098은 2-EHA를 주모노머로 하고, VAc을 코모노머로 하여 이루어진 공중합체이다. 상기 점착제에 펜타닐을 가하여 교반 용해시켜 균질한 약물 함유 점착제 용액을 제조한 후, 랩 코터드라이어(스위스 Mathis사)를 이용하여 플루오로카본이 피복되어 있는 70 μ m 두께의 폴리에스테르 바리용 필름(3M, Scotchpak 1022) 위에 도포하고 60℃에서 약 1시간 건조하여, 두께가 100 μ m이고 펜타닐의 농도가 2.5 중량%이며, 균질 하면서 표면이 투명한 약물 함유 점착층을 제조하였다. 상기 약물 함유 점착층에 50 μ m 두께의 약물보호필름(3M, Scotchpak 9732)을 라미네이트한 후, 10cm²의 면적으로 절단함으로써 본 발명의 펜타닐 함유 경피투여제제를 제조하였다.

2) 실시예 - 2

본 발명의 펜타닐 경피투여제제를 제조하기 위해, 점착제로 아크릴레이트 폴리머 용액인 시판품 듀로텍 87-9301 (National Starch & Chemical Ltd.)을 준비하였다. 듀로텍 87-9301은 2-EHA를 주모노머로 하고, MA 및 t-OA를 코모노머로 하여 이루어진 공중합체이다. 상기 점착제에 펜타닐을 가하여 교반 용해시켜 균질한 약물 함유 점착제 용액을 제조한 후, 랩 코터드라이어(스위스 Mathis사)를 이용하여 플루오로카본이 피복되어 있는 70 μ m 두께의 폴리에스테르 바리용 필름(3M, Scotchpak 1022) 위에 도포하고 60℃에서 약 1시간 건조하여, 두께가 100 μ m이고 펜타닐의 농도가 6.0 중량%이며, 균질하면서 표면이 투명한 약물 함유 점착층을 제조하였다. 상기 약물 함유 점착층에 50 μ m 두께의 약물보호필름(3M, Scotchpak 9732)을 라미네이트한 후, 10cm²의 면적으로 절단함으로써 본 발명의 펜타닐 함유 경피투여제제를 제조하였다.

3) 실시예 - 3

본 발명의 펜타닐 경피투여제제를 제조하기 위해, 점착제로서 아크릴레이트 폴리머 용액인 시판품 젤바 3083(Solutia Inc.)을 준비하였다. 젤바 3083은 2-EHA를 주모노머로 하고, MA를 코모노머로 하여 이루어진 공중합체이다. 상기 점착제에 펜타닐을 가하여 교반 용해시켜 균질한 약물 함유 점착제 용액을 제조한 후, 랩 코터드라이어(스위스 Mathis사)를 이용하여 플루오로카본이 피복되어 있는 70 μ m 두께의 폴리에스테르 바리용 필름(3M, Scotchpak 1022) 위에 도포하고 60℃에서 약 1시간 건조하여, 두께가 100 μ m이고 펜타닐의 농도가 2.5 중량%이며, 균질하면서 표면이 투명한 약물 함유 점착층을 제조하였다. 상기 약물 함유 점착층에 50 μ m 두께의 약물보호필름(3M, Scotchpak 9732)을 라미네이트한 후, 10cm²의 면적으로 절단함으로써 본 발명의 펜타닐 함유 경피투여제제를 제조하였다.

4) 실시예 - 4

본 발명의 펜타닐 경피투여제제를 제조하기 위해, 점착제로서 아크릴레이트 폴리머 용액인 시판품 듀로텍 87-2516 (National Starch & Chemical Ltd.)을 준비하였다. 듀로텍 87-2516은 2-EHA를 주모노머로 하고, VAc을 코모노머로 하고, 2-HEA를 관능기 함유 모노머로 하여 이루어진 공중합체이다. 상기 점착제에 펜타닐을 가하여 교반 용해시켜 균질한 약물 함유 점착제 용액을 제조한 후, 랩 코터드라이어(스위스 Mathis사)를 이용하여 플루오로카본이 피복되어 있는 70 μ m 두께의 폴리에스테르 바리용 필름(3M, Scotchpak 1022) 위에 도포하고 60℃에서 약 1시간 건조하여, 두께가 100 μ m이고 펜타닐의 농도가 2.3 중량%이며, 균질하면서 표면이 투명한 약물 함유 점착층을 제조하였다. 상기 약물 함유 점착층에 50 μ m 두께의 약물보호필름(3M, Scotchpak 9732)을 라미네이트한 후 10cm²의 면적으로 절단함으로써 본 발명의 펜타닐 함유 경피투여제제를 제조하였다.

5) 실시예 - 5

본 발명의 펜타닐 경피투여제제를 제조하기 위해, 점착제로서 아크릴레이트 폴리머 용액인 시판품 듀로텍 87-2510 (National Starch & Chemical Ltd.)을 준비하였다. 듀로텍 87-2510은 2-EHA를 주모노머로 하고, MA를 코모노머로 하고, 2-HEA를 관능기 함유 모노머로 하여 이루어진 공중합체이다. 상기 점착제에 펜타닐을 가하여 교반 용해시켜 균질한 약물 함유 점착제 용액을 제조한 후, 랩 코터드라이어(스위스 Mathis사)를 이용하여 플루오로카본이 피복되어 있는 70 μ m 두께의 폴리에스테르 바리용 필름(3M, Scotchpak 1022) 위에 도포하고 60℃에서 약 1시간 건조하여, 두께가 100 μ m이고 펜

탄닐의 농도가 2.2 중량%이며, 균질하면서 표면이 투명한 약물 함유 점착층을 제조하였다. 상기 약물 함유 점착층에 50 μ m 두께의 약물보호필름(3M, Scotchpak 9732)을 라미네이트한 후, 10cm의 면적으로 절단함으로써, 본 발명의 펜타닐 함유 경피투여제제를 제조하였다.

6) 실시예 - 6

본 발명의 펜타닐 경피투여제제를 제조하기 위해, 점착제로서 아크릴레이트 폴리머 용액인 시판품 젤바 7880(Solutia Inc.)을 준비하였다. 젤바 7880은 2-EHA를 주노모너로 하고, VAc를 코노모너로 하고, 2-HEA 및 GMA를 관능기 함유 모노머로 하여 이루어진 공중합체이다. 상기 점착제에 펜타닐을 가하여 교반 용해시켜 균질한 약물 함유 점착제 용액을 제조한 후, 랩코터드라이어(스위스 Mathis사)를 이용하여 플루오로카본이 피복되어 있는 70 μ m 두께의 폴리에스테르 박리용 필름(3M, Scotchpak 1022)위에 도포하고 60℃에서 약 1시간 건조하여, 두께가 100 μ m이고 펜타닐의 농도가 2.0 중량%이며, 균질하면서 표면이 투명한 약물 함유 점착층을 제조하였다. 상기 약물 함유 점착층에 50 μ m 두께의 약물보호필름(3M, Scotchpak 9732)을 라미네이트한 후, 10cm의 면적으로 절단함으로써 본 발명의 펜타닐 함유 경피투여제제를 제조하였다.

[비교예] 비교예로 사용하기 위한 펜타닐 경피투여제제의 제조

비교예로 사용하기 위한 펜타닐 경피투여제제를 다음과 같이 제조하였다.

1) 비교예 - 1

비교예로 사용하기 위한 펜타닐 경피투여제제를 제조하기 위해, 점착제로 아크릴레이트 폴리머 용액인 시판품 듀로택 87-2852(National Starch & Chemical Ltd.)을 준비하였다. 듀로택 87-2852는 2-EHA를 주노모너로 하고, MA를 코노모너로 하고, AA를 관능기 함유 모노머로 하여 이루어진 공중합체이다. 상기 점착제에 펜타닐을 가하여 교반 용해시켜 균질한 약물 함유 점착제 용액을 제조한 후, 랩코터드라이어(스위스 Mathis사)를 이용하여 플루오로카본이 피복되어 있는 70 μ m 두께의 폴리에스테르 박리용 필름(3M, Scotchpak 1022) 위에 도포하고 60℃에서 약 1시간 건조하여, 두께가 100 μ m이고 펜타닐의 농도가 2.5 중량%이며, 균질하면서 표면이 투명한 점착층을 제조하였다. 상기 약물 함유 점착층에 50 μ m 두께의 약물보호필름(3M, Scotchpak 9732)을 라미네이트한 후, 10cm의 면적으로 절단함으로써 비교예로 사용하기 위한 펜타닐 함유 경피투여제제를 제조하였다.

2) 비교예 - 2

비교예로 사용하기 위한 펜타닐 경피투여제제를 제조하기 위해, 점착제로 아크릴레이트 폴리머 용액인 시판품 듀로택 87-2074(National Starch & Chemical Ltd.)을 준비하였다. 듀로택 87-2074는 2-EHA 및 BA를 주노모너로 하고, MMA를 코노모너로 하고, AA와 2-HEA를 관능기 함유 모노머로 하여 이루어진 공중합체이다. 상기 점착제에 펜타닐을 가하여 교반 용해시켜 균질한 약물 함유 점착제 용액을 제조한 후, 랩코터드라이어(스위스 Mathis사)를 이용하여 플루오로카본이 피복되어 있는 70 μ m 두께의 폴리에스테르 박리용 필름(3M, Scotchpak 1022) 위에 도포하고 60℃에서 약 1시간 건조하여, 두께가 100 μ m이고 펜타닐의 농도가 2.5 중량%이며, 균질하면서 표면이 투명한 약물 함유 점착층을 제조하였다. 상기 약물 함유 점착층에 50 μ m 두께의 약물보호필름(3M, Scotchpak 9732)을 라미네이트한 후, 10cm의 면적으로 절단함으로써 비교예로 사용하기 위한 펜타닐 함유 경피투여제제를 제조하였다.

3) 비교예 - 3

비교예로 사용하기 위한 펜타닐 경피투여제제를 제조하기 위해, 점착제로 아크릴레이트 폴리머 용액인 시판품 젤바 2883(Solutia Inc.)을 준비하였다. 젤바 2883은 2-EHA를 주노모너로 하고, MA를 코노모너로 하고, AA와 GMA를 관능기 함유 모노머로 하여 이루어진 공중합체이다. 상기 점착제에 펜타닐을 가하여 교반 용해시켜 균질한 약물 함유 점착제 용액을 제조한 후, 랩코터드라이어(스위스 Mathis사)를 이용하여 플루오로카본이 피복되어 있는 70 μ m 두께의 폴리에스테르 박리용 필름(3M, Scotchpak 1022)위에 도포하고 60℃에서 약 1시간 건조하여, 두께가 100 μ m이고 펜타닐의 농도가 2.5 중량%이며, 균질하면서 표면이 투명한 약물 함유 점착층을 제조하였다. 상기 약물 함유 점착층에 50 μ m 두께의 약물보호필름(3M, Scotchpak 9732)을 라미네이트한 후, 10cm의 면적으로 절단함으로써 비교예로 사용하기 위한 펜타닐 함유 경피투여제제를 제조하였다.

4) 비교예 - 4

비교예로 사용하기 위한 펜타닐 경피투여제제를 제조하기 위해, 점착제로 아크릴레이트 폴리머 용액인 시판품 듀로텍 87-4098(National Starch & Chemical Ltd.)에 펜타닐을 가하여 교반 용해시켜 균질한 약물 함유 점착제 용액을 제조하였다. 상기 점착제 용액을 랩토티드라이어(스위스 Mathis사)를 이용하여 플루오로카본이 피복되어 있는 70 μ m 두께의 폴리에스테르 박리용 필름(3M, Scotchpak 1022)위에 도포하고 60℃에서 약 1시간 건조하여, 두께가 100 μ m이고 펜타닐의 농도가 10.0 중량%이며, 균질하면서 표면이 투명한 약물 함유 점착층을 제조하였다. 상기 약물 함유 점착층에 50 μ m 두께의 약물보호필름(3M, Scotchpak 9732)을 라미네이트한 후, 10cm의 면적으로 절단함으로써 비교예로 사용하기 위한 펜타닐 함유 경피투여제제를 제조하였다.

5) 비교예 - 5

비교예로 사용하기 위한 펜타닐 경피투여제제를 제조하기 위해, 점착제로 아크릴레이트 폴리머 용액인 시판품 듀로텍 87-4098(National Starch & Chemical Ltd.)에 펜타닐을 가하여 교반 용해시켜 균질한 약물 함유 점착제 용액을 제조하였다. 상기 점착제 용액을 랩토티드라이어(스위스 Mathis사)를 이용하여 플루오로카본이 피복되어 있는 70 μ m 두께의 폴리에스테르 박리용 필름(3M, Scotchpak 1022)위에 도포하고 60℃에서 약 1시간 건조하여, 두께가 100 μ m이고 펜타닐의 농도가 1.0 중량%이며, 균질하면서 표면이 투명한 약물 함유 점착층을 제조하였다. 상기 약물 함유 점착층에 50 μ m 두께의 약물보호필름(3M, Scotchpak 9732)을 라미네이트한 후, 10cm의 면적으로 절단함으로써 비교예로 사용하기 위한 펜타닐 함유 경피투여제제를 제조하였다.

6) 비교예 - 6

비교예로 사용하기 위해, 기존의 펜타닐 경피투여제제인 듀로제식 패취(안센사)를 구입하여 준비하였다.

듀로제식 패취는 상용화된 저장고형 펜타닐 경피흡수제로, 25 μ g/시간의 속도로 펜타닐을 3일간 방출한다. 상기 듀로제식 패취에서는 펜타닐 2.5mg, 히드록시에틸셀룰로오스 겔화제, 에탄올 및 정제수로 이루어진 펜타닐 함유 겔이 약물분투과성 필름으로 이루어진 지지층과 에틸렌비닐아세테이트로 이루어진 방출조절막 사이에 포함되어 있으며, 방출조절막 아래에 점착제층과 박리층을 라미네이트시킨, 유효면적 10cm²의 모서리가 둥근 직사각형 패취제이다.

[실험예 1] 본 발명의 펜타닐 경피투여제제의 피부투과도 측정

상기 실시예 및 비교예에서 준비한 펜타닐 함유 경피투여제제에 대해, 다음과 같이 피부투과도를 측정하였다.

1) 기니아 피그 피부의 적출

피부투과도 측정을 위한 실험동물로 체중 300-350g의 용성 Outbred-Hartley계 기니아 피그(guinea pig)를 선택한 후, 에테르로 마취시킨 후 복부의 털을 전기제모기(TGC Inc., model 900, Japan)로 제거하였다. 5cm × 5cm의 면적으로 피부가 상하지 않도록 피하지방을 제거하고 피부를 적출하였다. 적출피부는 실험에 사용하기 전까지 -20℃에서 보관하였으며 보관기간은 3일을 넘기지 않았다.

2) 피부투과도 측정

적출된 기니아피그 피부를 실온이 될 때까지 녹이고 생리식염수에 약 30분 정도 수화시킨 후, 프란츠 확산 셀(Franz diffusion cell)에 장착하였다. 상기 셀을 확산 셀 드라이브론셀(Fine Scientific Instrument, model FCD8-900A)에 장착한 후, 항온순환펌프(Fine Scientific Instrument, model FT-101)를 이용하여 리셉터층의 온도를 37±0.5℃로 유지하면서 스타-헤드 마그네틱바(star-head magnetic bar)를 이용하여 600rpm으로 일정하게 회전시켰다. 리셉터층으로 0.01M pH 6.0 인산염완충액을 이용하였으며 리셉터층의 부피는 약 70ml, 리셉터층과 접촉하는 피부의 면적은 10cm²가 되도록 하였다.

실시예 1-6 및 비교예 1-6에서 준비한 펜타닐 함유 경피투여제제를 피부의 표면이 노출되어 있는 부분에 접촉시킨 후, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48 및 72시간제에 0.4ml의 리셉터층을 샘플링포트로부터 마이크로시린지를 사용하여 각각 채취하고, 동일한 양만큼 신선한 0.01M pH 6.0 인산염완충액을 보충하였다.

채취한 시료중의 펜타닐 농도는 고속액체크로마토그래피를 이용하여 측정하였으며, 정상상태(steady-state)에서의 피부투과속도(μ g/cm²/hr)를 구하여 그 결과를 표 1에 나타내었다.

[표 1]

구분	피부투과속도 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)
실시에 1	4.94 ± 0.71
실시에 2	5.80 ± 0.48
실시에 3	4.97 ± 0.75
실시에 4	5.00 ± 0.61
실시에 5	5.09 ± 0.66
실시에 6	5.13 ± 0.24
비교예 1	0.22 ± 0.03
비교예 2	0.36 ± 0.02
비교예 3	0.33 ± 0.04
비교예 4	17.21 ± 1.31
비교예 5	1.86 ± 0.13
비교예 6	5.03 ± 1.06

표 1에 나타난 바와 같이, 실시에 1-6은 비교예 6 (듀로제식 패취)과 비슷한 피부투과도를 나타내었다.

반면, 카르복실기를 관능기로 갖는 모노머가 포함된 아크릴레이트계 코폴리머를 감압성 점착제로 사용한 비교예 1-3과, 실시에 1과 동일한 아크릴레이트계 코폴리머로 제조되었으나 펜타닐의 농도가 1.0 중량%인 비교예 5는 실시에에 비해 그 투과도가 매우 낮아, 진통작용을 나타낼 정도의 충분한 유효혈중농도에 도달하기 어려운 것으로 나타났다.

또한, 실시에 1과 동일한 아크릴레이트계 코폴리머로 제조되었으나 펜타닐의 농도가 10.0 중량%인 비교예 4는 실시에에 비해 그 투과도가 매우 높기 때문에 펜타닐의 혈중농도가 진통유효혈중농도를 초과하여 호흡부전과 같은 부작용의 발생빈도가 증가할 수 있다.

따라서, 본 발명의 펜타닐 함유 경피투여제체는 비교예 6 (듀로제식 패취)과 비슷한 피부투과속도를 나타내므로 3일간 펜타닐의 유효혈중농도를 지속할 수 있어 체내에서 효율적인 약효를 발휘할 수 있다.

[실례에 2] 본 발명의 펜타닐 경피투여제체의 피부 자극성 측정

상기 실시예 및 비교예에서 준비한 펜타닐 함유 경피투여제체에 대해, 다음과 같이 피부 자극성을 측정하였다.

체중 2.5-3.5kg의 성숙한 백색 토끼 6 마리에 대해, 전기제모기(TGC Inc., model 900, Japan)를 이용하여 등쪽 털을 가로, 세로 약 10cm가 되도록 제거하였다. 제모된 토끼의 등 피부부를 좌우로 나누어 왼쪽을 투여구획, 오른쪽을 대조구획으로 정하고, 건강피부 또는 찰과피부가 서로 대각선으로 분포하도록 구분하여 2.5cm \times 2.5cm의 건강피부 2개소와 찰과피부 2개소로 하였다. 찰과피부는 주사기 바늘 끝을 이용하여 표피는 손상되나 진피는 손상되지 않도록 하여, 피가 나지 않을 정도로 찰과상을 임혀 준비하였다.

상기 제조처리한 토끼 등부위 피부에 실시예 1-3에서 제조한 본 발명의 펜타닐 함유 경피투여제체 및 비교예 6의 듀로제식 패취를 각각 첩부하고, 24시간 경과 후 제제를 제거하였다. 제거 직후(첩부 후 24시간제) 및 제거 후 48시간제(첩부 후 72시간제)의 홍반과 부종을 관찰하였으며, 피부자극정도의 판정은 하기 표 2를 기준으로 삼았다.

[표 2]

스코어	홍반과 가피 형성	부종 형성
0	홍반 없음	부종 없음
1	아주 가벼운 홍반	아주 가벼운 부종
2	분명한 홍반	가벼운 부종

3	약간 심한 흉반	보통의 부종
4	심한 흉반, 가벼운 가피형성	심한 부종

언어진 양 스코어의 합계를 각 시간의 자극 스코어로 정하고, 각 시간의 자극 스코어의 평균치를 표 3의 일차피부자극지수 (PII치)에 따라 구분하였다.

[표 3]

일차피부자극지수 (PII치)	구분
0 ~ 0.5	비자극성
0.6 ~ 2.0	약한 자극성
2.1 ~ 5.0	중등도 자극성
5.1 ~ 8.0	강한 자극성

상기 표 2 및 표 3의 기준에 따라 실시예 1-3 및 비교예 6의 일차피부자극지수를 산출한 후, 그 결과를 표 4에 나타내었다.

[표 4]

	일차피부자극지수 (PII치)	구분
실시예 1	0.4	비자극성
실시예 2	0.5	비자극성
실시예 3	0.5	비자극성
비교예 6 (듀로제식 패취)	2.1	중등도 자극성

표 4에 나타난 바와 같이, 실시예 1-3은 피부에 대해 비자극성인 것으로 나타났다.

반면 비교예 6, 즉 기존의 듀로제식 패취는 중등도의 자극성을 나타내었다. 이러한 결과는 듀로제식 패취가 펜타닐의 피부 투과도 향상을 위해 함유하는 에탄올의 피부자극성에 의한 것으로 보인다.

따라서, 본 발명의 펜타닐 함유 경피투여제제는 비교예 6 (듀로제식 패취)에 비해 월등히 피부자극이 개선되어, 3일 정도의 장기간 동안 별도의 부작용 없이 펜타닐을 안전하게 체내에 전달할 수 있다.

발명의 효과

본 발명의 펜타닐 경피투여제제는 기존의 펜타닐 경피투여제제와 동등한 수준으로 펜타닐을 체내에 전달할 수 있으면서도, 장기간 사용시 피부 자극성이 현저히 낮고, 제조 방법에 있어서 그 공정이 매우 간편하다.

따라서 본 발명의 펜타닐 경피투여제제는 진통효과를 필요로 하는 환자들에게 유용하게 사용될 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

A) 약물 보조층,

B) 아크릴레이트계 코폴리머로 이루어지는 펜타닐 함유 점착층, 및

C) 박리층으로 이루어지며;

상기 B) 점착층의 아크릴레이트계 코폴리머는 하기 (i) 및 (ii), 또는 (i), (ii) 및 (iii)의 공중합체이며,

(i) 주모노머: 탄소수 4~17개인 알킬 아크릴레이트(alkyl acrylate) 또는 알킬 메타아크릴레이트(alkyl methacrylate) 중 선택된 한 종류 이상의 모노머,

(ii) 코모노머: 비닐 아세테이트(vinyl acetate, VAc), 메틸 아크릴레이트(methyl acrylate, MA), 메틸 메타아크릴레이트(methyl methacrylate, MMA), 에틸 메타아크릴레이트(ethyl methacrylate, EMA), 아크릴로니트릴(acrylonitrile, AN) 및 t-옥틸 아크릴아미드(t-octyl acrylamide, t-OA)로 구성되는 군으로부터 선택된 한 종류 이상의 모노머,

(iii) 관능기 함유 모노머: 히드록실기(hydroxyl group), 에폭시기(epoxy group), 아민기(amine group), 또는 유기 실란기(organo-silane group)를 함유하는 모노머 중 선택된 한 종류 이상의 모노머;

상기 B) 점착층의 펜타닐의 함량이 2.0 ~ 6.0 중량%임을 특징으로 하는 펜타닐의 매트릭스형 경피투여제.

청구항 2.

제 1항에 있어서, 주모노머는 2-에틸헥실 아크릴레이트(2-ethylhexyl acrylate, 2-EHA), 부틸 아크릴레이트(butyl acrylate, BA), 에틸 아크릴레이트(ethyl acrylate, EA) 및 이소옥틸 아크릴레이트(iso-octyl acrylate, iso-OA)로 구성되는 군으로부터 선택된 한 종류 이상의 모노머임을 특징으로 하는 펜타닐의 매트릭스형 경피투여제

청구항 3.

제 2항에 있어서, 관능기 함유 모노머는 2-히드록시에틸 아크릴레이트(2-hydroxyethyl acrylate, 2-HEA) 및 2-히드록시프로필 아크릴레이트(2-hydroxypropyl acrylate, 2-HPA)와 같은 히드록실기 함유 모노머, 글리시딜 아크릴레이트(glycidyl acrylate, GA) 및 글리시딜 메타아크릴레이트(glycidyl methacrylate, GMA)와 같은 에폭시기 함유 모노머, 아크릴아미드(acrylamide, AM)와 같은 아민기 함유 모노머, 그리고 3-메타아크릴옥시프로필 트리메톡실실란(3-methacryloxypropyl trimethoxysilane)과 같은 유기 실란기 함유 모노머로 구성되는 군으로부터 선택된 한 종류 이상의 모노머임을 특징으로 하는 펜타닐의 매트릭스형 경피투여제

청구항 4.

삭제

청구항 5.

제 4항에 있어서, B) 점착층의 아크릴레이트계 코폴리머는 하기 (i) 및 (ii), 또는 (i), (ii) 및 (iii)의 공중합체임을 특징으로 하는 펜타닐의 매트릭스형 경피투여제

(i) 2-에틸헥실 아크릴레이트

(ii) 비닐 아세테이트, 메틸 아크릴레이트, t-옥틸 아크릴아미드로 구성된 군으로부터 선택된 한 종류 이상의 모노머,

(iii) 2-히드록시에틸 아크릴레이트 및 글리시딜 메타아크릴레이트로 구성된 군으로부터 선택된 한 종류 이상의 모노머

청구항 6.

1) 펜타닐 2.0 ~ 6.0 중량% 및 아크릴레이트계 코폴리머인 감압성 점착용액을 혼합하여 균질하게 섞이도록 교반하는 공정,

2) 바리층 위에 상기 1)에서 제조한 펜타닐 및 감압성 점착용액의 혼합액을 일정한 두께로 코팅하고 건조시키는 공정,

3) 약물보호층으로 라미네이트하고 커팅하는 공정

으로 이루어짐을 특징으로 하는 펜타닐의 매트릭스형 경파투여제제의 제조방법

도면

도면1

